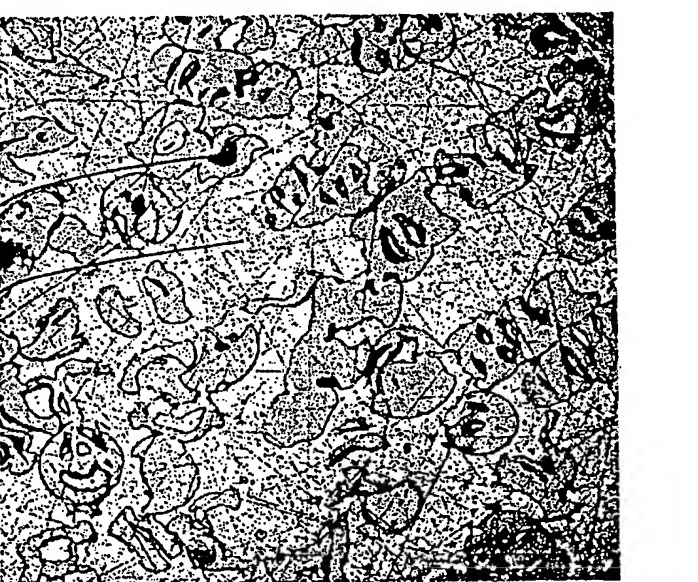


<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>A61L 27/56, 31/14</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 00/50104</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 31. August 2000 (31.08.00)	
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/CH00/00095 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 22. Februar 2000 (22.02.00) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 346/99 25. Februar 1999 (25.02.99) CH <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> DEGRADABLE SOLUTIONS AG [CH/CH]; Wagistrasse 23, CH-8952 Schlieren (CH). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> RUFFIEUX, Kurt [CH/CH]; Glärnischstrasse 2, CH-8102 Oberengstringen (CH). MASPERO, Fabrice [CH/CH]; Nordstrasse 288, CH-8037 Zürich (CH). WINTERMANTEL, Erich [CH/CH]; Rigistrasse 18, CH-5443 Niederrohrdorf (CH). <b>(74) Anwälte:</b> SCHREIBER, Wolfgang, F. usw.; Riederer Hasler & Partner Patentanwälte AG, Bahnhofstrasse 10, CH-7310 Bad Ragaz (CH).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AT, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, SE, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
<b>(54) Title:</b> BIODEGRADABLE, POROUS SHAPED BODIES			
<b>(54) Bezeichnung:</b> BIODEGRADIERBARE, PORÖSE FORMKÖRPER			
<b>(57) Abstract</b>			
<p>The invention relates to biodegradable, open-pored shaped bodies, to a method for producing them and to the use of said shaped bodies for producing medical implants and implant components or release systems for biologically active material. The inventive shaped bodies are intended to enable tissue to grow in the body or even to stimulate such growth, hereby enabling tissue regeneration to take place.</p> <p><b>(57) Zusammenfassung</b></p> <p>Die Erfindung betrifft biodegradierbare, offenporige Formkörper, Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung der Formkörper zur Herstellung von medizinischen Implantaten und Implantatbestandteilen oder Abgabesystemen für biologisch aktives Material. Die Formkörper sollen das Einwachsen von Gewebe im Körper ermöglichen oder gar stimulieren und so eine Geweberegeneration ermöglichen.</p>			

### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

### Biodegradierbare, poröse Formkörper

Die Erfindung betrifft biodegradierbare, poröse Formkörper mit offenen Makroporen, Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung der Formkörper zur Herstellung von medizinischen Implantaten und Implantatbestandteilen oder Abgabesystemen für biologisch aktives Materials.

Grössere Knochendefekte, z.B. infolge von Knochenresektion oder nach Zahnextraktionen, werden in der Regel nicht vollständig durch neuen Knochen aufgefüllt. In solchen Defekten muss deshalb oft mit Hilfe eines osteokonduktiven Defektfüllers die Bildung von neuem Knochen unterstützt werden. Dazu werden im Bereich des Kiefers grössere Defekte oft mit Membranen abgedeckt um ein Einwachsen durch im Vergleich zu Knochengewebe schneller wachsendes Epithel- oder Weichgewebe zu verhindern. Diese Membrantechnik, auch Guided Bone Regeneration genannt, weist den Nachteil auf, dass die Membrane über dem Defekt kollabieren kann. Oft werden auch Füllmaterialien in den Knochendefekt eingebracht. Diese Füllmaterialien sollen die Vaskularisierung und die defektanaloge Knochenneubildung unterstützen. Sie werden meist in Kombination mit Membranen angewendet.

Als Füllmaterialien wurden bisher Transplantate in Form von autologem Knochen, allogenen Knochen (gefriergetrockneter Knochen) und xenogenem Knochen (entproteinisiertem Knochen), Kollagen, sowie Implantate aus Calciumphosphaten, wie Hydroxylapatit und Tricalciumphosphat, Bioglas, Korallenderivate und degradable Polymere getestet. Die meisten dieser Materialien weisen bedeutende Nachteile auf. So muss autologer Knochen an einer zweiten Stelle im Patienten entfernt werden, wo wiederum ein Defekt entsteht. Bei Knochenpräparaten und Kollagenen, welche von anderen Patienten wie auch von Tieren gewonnen werden, kann eine Infektionsgefahr bestehen. Calciumphosphate, insbesondere Hydroxylapatit, weisen eine sehr lange Resorptionsdauer auf und können je nach Darreichungsform Partikel freisetzen. Diese Probleme können umgangen werden, wenn degradable, synthetisch hergestellte Polymere eingesetzt werden.

Formkörper zur Geweberegeneration müssen offenporig sein und die Porengrösse auf das aufzubauende Gewebe hin optimiert sein. So wurden verschiedene Techniken entwickelt um solche Formkörper herzustellen. Mittels Herauslösen von Salz aus gepressten Salz-/ Polymermischungen [Mikos, A.G., et al., *Biomaterials*, 1994, 15(1): pp. 55-58] entstehen im Innern der Proben kugelige, durch die Salzkörnung vorgegebene, unter einander verbundene Poren. Der Prozess dauert jedoch lange und kann nur bedingt steril durchgeführt werden. Filze können durch ein Vernadeln der Fasern stabilisiert werden, sind anschliessend jedoch unter mechanischer Beanspruchung nicht formstabil. Das Polymer kann durch thermisch aktivierte Schäummittel oder durch eine überkritische [WO 91/09079] oder unterkritische [Mooney, D.J. et al., in *Biomaterials* 17 (1996) pp. 1417-1422] CO<sub>2</sub>-Druckexpansion geschäumt werden. Dabei erreicht man jedoch eine geschlossene Porosität welche anschliessend durch eine Zerstörung der Porenwände teilweise geöffnet werden kann. Offenporige Strukturen lassen sich über Sol-Gel-Prozesse, gerichtete Präzipitation aus der Lösung und über Sinterprozesse erreichen. Dabei müssen jedoch entweder toxische Lösungsmittel oder eine Wärmebehandlung eingesetzt werden.

In [US 4,186,448] ist ein offenporiger Formkörper aus einem degradablen Polymer beschrieben, wobei der offenporige Formkörper über ein "Hochvakuumschäumen" hergestellt wird, ohne dass der Prozess jedoch näher beschrieben wird. In [US 5,366,508] ist eine Verbesserung des Formkörper durch eine Beschichtung mittels Hyaluronsäure und dem Einbringen von Proteinen in die Kavitäten beschrieben. In [WO97/22308] ist die Verwendung von porösen Formkörpern aus degradablen Polymeren zum passgenauen Auffüllen von Extraktionsalveolen beschrieben. Allerdings ist die Porenstruktur des Formkörper nicht beschrieben und deren Herstellung nicht angegeben.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass man offenporige Strukturen erhält, wenn man geformte Polymerteilchen mit Filament- oder Faserstruktur unter Druck bei unterkritischen Bedingungen in einem inerten, gasförmigen Lösungsmittel partiell löst, dabei die Polymerteilchen miteinander verbindet, und das Lösungsmittel expandiert und entfernt. Dieser Prozess funktioniert ohne Verwendung von toxischen Lösungsmitteln und bedarf keiner gegenüber der Raumtemperatur erhöhten Verarbeitungstemperatur. Die offenporigen Strukturen aus biodegradierbaren Polymeren

sind zur Herstellung von geeigneten Formkörpern, z.B. Implantaten, verwendbar. Dabei kann der Prozess zum Aufbau von verschiedenartigen Formkörpern mehrfach nacheinander durchgeführt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ein biodegradierbarer, poröser Formkörper, welcher durch eine statistische Anordnung miteinander verbundener, offener Makroporen 2 gekennzeichnet ist, welche in einen Verbund von geformten Polymerteilchen 1 eingebettet sind, die geschlossene Poren 3 enthalten und ein Verfahren zu Herstellung der Formkörper.

Der offenporige Formkörper wird hergestellt indem vorgefertigte Polymerteilchen, z.B. Fasern oder Filamente, miteinander verbunden werden. Dazu werden die Polymerteilchen unter Druck mit einem biokompatiblen, gasförmigen Lösemittel, z.B. CO<sub>2</sub>, bei unterkritischen Bedingungen teilweise gelöst. Der Druck wird nach einer bestimmten Wirkdauer rasch expandiert, wodurch das in den Polymerteilchen enthaltene Lösemittel nicht aus denselben diffundieren kann und die Polymerteilchen somit schäumen. Es entsteht in den Fasern eine geschlossene Porosität mit Porendurchmessern im Bereich von 10 - 150 µm, je nach Durchmesser der verwendeten Fasern und der Einwirkzeit des Lösemittels.

Die Porengrösse, resp. der Abstand der einzelnen Polymerteilchen, im Formkörper hängt von der Gestalt der Polymerteilchen, deren Anordnung und deren Packungsdichte ab. Für die Anwendung der Formkörper als Implantat werden Polymerteilchen mit einem "Aspect Ratio" von grösser als 2 eingesetzt, wobei die geringere Ausdehnung, z.B. der Durchmesser, der Teilchen 10 - 400 µm beträgt. Bei mit solchen Teilchen hergestellten Formkörpern, beträgt der Abstand der Teilchen in der Regel 50 - 1000 µm. Werden die Teilchen während dem Herstellprozess durch mechanische Kräfte belastet, entstehen Formkörper mit einer geringeren Dichte und somit mit einem geringeren Abstand der Teilchen.

Fig. 1: Darstellung eines Querschnittes des offenporigen Formkörper. Die offene Porosität wurde durch Eingiessen des Formkörpers in eine Epoxidmatrix 2 mit nachfolgendem Schleifen der Probe sichtbar gemacht. Die Fasern 1 relaxierten nach dem Erweichen des Polymers infolge der Aufnahme des Lösemittels im

Herstellprozess des Formkörpers. Durch die anschliessende rasche Expansion des Lösemittels entstehen in den Fasern nach aussen hin abgeschlossene Poren 3.

Die Polymerteilchen lassen sich bevorzugt aus degradablen Polymeren aus der Gruppe der aliphatischen Polyester, z.B. aus Polylactid oder Polyglycolid oder deren Copolymere oder von Copolymeren mit anderen Polymeren, herstellen. In die Teilchen lassen sich mineralische Bestandteile, wie z.B. Calciumphosphatpartikel oder biologisch aktive Substanzen einarbeiten, welche dann während der Degradation des geformten Implantates freigesetzt werden können. Mineralische Bestandteile, biologisch aktive Substanzen oder weitere Polymere können auch durch eine Beschichtung auf die Polymerteilchen gebracht werden. Nach der Herstellung des Formkörpers bedecken diese dann die innere Oberfläche der von aussen zugänglichen Poren und können so die gewünschte Aktivität entfalten.

Im weiteren lassen sich mineralische Bestandteile oder biologisch aktive Substanzen mit den Polymerteilchen mischen, so dass die Zusatzstoffe während dem Herstellprozess des Formkörpers in die Makroporosität eingeschlossen werden. Die Zusatzstoffe können auch nach der Herstellung der Formkörper eingebracht werden. Dies kann z.B. durch ein Einspritzen von in einer Suspension gelösten Bestandteilen oder durch ein Tauchen des Formkörpers in die Suspension erfolgen, wobei die flüssige Phase der Suspension anschliessend wieder entfernt wird.

Die in der Beschreibung der vorliegenden Erfindung verwendeten Bezeichnungen und Begriffe sind wie folgt definiert:

Der Begriff "biodegradierbar" definiert die Eigenschaft eines Materials im Körper aufgelöst und danach aus dem Körper entfernt zu werden. Der Begriff "osteokonduktiv" definiert die Eigenschaft eines Materials von Knochen durchwachsen zu werden. Der Begriff "osteoinduktiv" verlangt zusätzlich noch eine Stimulation des Knochenwachstums.

Unter dem Begriff "Aspect Ratio" versteht man das Verhältnis der Länge eines Teilchen zu seinem Durchmesser.

Biodegradierbare Materialien sind allgemein bekannt, z.B. aliphatische Polyester vom Typ Polyglycolsäure (PGA = poly glycolic acid) oder Polylactat (PLA = poly lactic acid) oder auch deren Copolymere (PGA/PLA), enantiomere Formen und racemische Mischung in unterschiedlichen Verhältnisantteilen, z.B. Poly-L-lactat (PLLA), Poly-D-Lactat (PDLA), Poly-DL-Lactat (PDLLA), L-Lactat/DL-Lactat, oder L-Lactat/D-Lactat. Diese Materialien sind nicht nur biodegradabel, sondern auch biokompatibel. PGA und PLA haben Metabolismuswege im menschlichen Körper. Weiter sind PGA- und PLA-Polymere nicht immunogen, das heisst, in Säugetieren sind keine Immunreaktionen durch diese Materialien hervorgerufen worden. Geeignet sind beispielsweise Handelsprodukte von Typ Resomer®, welche bei der Fa. Boehringer Ingelheim, D-55216 Ingelheim, kommerziell erhältlich sind.

Geeignet sind ferner Mischungen oder Copolymere der genannten biodegradablen Materialien mit aliphatischen Polyestern mit osteokonduktiven Eigenschaften, z.B. PLA-Copolymere, z.B. Lactat/Tetramethylenglycolid Copolymere, Lactat/Trimethylen-carbonat Copolymere, Lactat/ $\alpha$ -Valerolacton Copolymere, Lactat/ $\epsilon$ -Caprolacton Copolymere, Polydepsipeptide (Glycin-DL-Lactatcopolymer oder PLA/Ethylenoxid-Copolymere, oder Polyhydroxyalkanoate, z.B. PHB [Poly/ $\beta$ -hydroxybutyrat]), PHB/PHV (Polyhydroxybutyrat/-valerat), PCL [Poly( $\epsilon$ -caprolacton)], PDS [Poly(p-dioxanon)], Polyanhydride, Polyäpfelsäure ( $\beta$ ) oder Polyäpfelsäureester.

Geeignet sind ferner Mischungen oder Copolymere mit Vinylpolymeren, z.B. auf der Basis Polyvinylalkohol (PVA), Poly- $\beta$ -maleinsäure, aliphatischen Polyamiden, aliphatischen Polyurethanen, z.B. Polyurethane aus Polyethylenglycol-(PEG)-diolen oder Polycaprolactondiolen und Diisocyanaten, wie 1,4-Methylendiisocyanat, Polyorthoestern, z.B. vom Typ Alzamer® (Alza Corp.) oder DETOSU, aliphatischen Polyanhydriden, Polypeptiden, z.B. synthetischen Polyaminosäuren und Poly- $\alpha$ -aminosäuren, z.B. Poly- $\beta$ -lysin oder Polybenzylglutamat, Polyphosphaten, Polysacchariden, z.B. Dextranderivate, Chitin- und Chitosanderivaten oder Hyaluronsäureestern, modifizierten Proteinen, z.B. teilvernetztes Collagen oder Fibrin, oder modifizierten Kohlehydratpolymeren.

Besonders bevorzugt sind biodegradierbare Formkörper, insbesondere Implantate, welche aus geformten Polymerteilchen aus aliphatischen Polyestern aus der Gruppe Polylactat, Polyglycolid, deren Copolymeren und Mischung davon bestehen.

Diese Formkörper können ausserdem mineralische Bestandteile auf der Basis von Calcium und Phosphat oder biologisch aktive Substanzen enthalten.

Geeignete biologisch aktive Substanzen haben osteoinduktive Eigenschaften und können das biologische Verhalten benachbarter Zellen beeinflussen, beispielsweise die Zellteilung oder Knochenneubildung anregen, z.B. durch Bildung von mesenchymalen Zellen, Endothelgewebe, Pericyten, Osteoclasten, Osteoblasten usw..

Geeignete biologisch aktive Substanzen mit osteoinduktiven Eigenschaften sind z.B. Hormone, Proteine oder Wachstumsfaktoren auf Protein- oder Lipidbasis, welche unter Begriffen wie *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Vascular Growth Factor* (VEGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), z.B. vom Typ TGF- $\beta$ -1, -2, oder -3, *Insulin-like Growth Factor* (IGS-I) und IGF-II), *Nerve Growth Factor* (NGF), *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP), z.B. BMP-3 (*Osteogenin*), -2 (BMP 2A), -4 (BMP 2B), -5, -6, -7 (*Osteogenic Protein-1*), sowie Proteine, welche unter Begriffen wie *Parathyroid Hormone* (PTH), z.B. PTH-Fragmente, z.B. PTH 1-34 und Derivate davon, *Parathyroid Hormone Related Protein* (PTHrP), z.B. PTHrP-Fragmente, z.B. PTHrP 1-34 und Derivate davon, *Osteoglycin*, *Cartilage Induction Factor* und *Skeletal Growth Factor* bekannt sind. Knochenwachstumsfaktoren auf Lipidbasis umfassen Prostanoiden, welche unter Begriffen, wie Prostaglandin A, D, E, F, I und Derivate davon sowie Prostazyklin bekannt sind.

Proteine (Wirkstoffkomponente) mit den Eigenschaften eines transformierenden Wachstumsfaktors von Typ Beta (TGF- $\beta$ ) sind bekannt und in dem Übersichtsartikel von A.B. Roberts und M.B. Sporn, *The transforming growth factor - $\beta$ s*, im *Handbook of Experimental Pharmacology. Peptide Growth Factors and Their Receptors*, M.B. Sporn und A.B. Roberts Herausgeber, Springer Verlag Berlin, New York, Seiten 419-472, beschrieben.

Proteine vom Typ TGF- $\beta$  humanen Ursprungs sind bekannt und in dem Übersichtsartikel von D.A. Cox, *Transforming Growth Factor-Beta 3*, *Cell Biology International*, 19(5): 357-371 (1995) beschrieben.

Rekombinante Proteine vom Typ TGF- $\beta$  sind bekannt und in folgenden Übersichtsartikeln beschrieben: *Lionel Boudrel et al., Recombinant Human Transforming Growth Factor- $\beta$ 1: Expression by Chinese Hamster Ovary Cells, Isolation and Characterization, Protein Expression and Purification 4: 130-140 (1993)*; M.P.



*Schlunegger and M.G. Grütter, An unusual feature revealed by the crystal structure and a resolution of human transforming growth factor- $\beta$  2, Nature 358: 430-434 (1992), S. Runser and N. Cerletti, Transforming Growth Factors  $\beta$ : conformational stability and features of the denaturation of recombinant human transforming growth factors- $\beta$  2 and  $\beta$  3, Biotechnol. Appl. Biochem. 22: 39-53 (1995).*

Proteine mit den Eigenschaften eines transformierenden Wachstumsfaktors vom Typ Beta (TGF- $\beta$ ) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TGF- $\beta$  1, TGF- $\beta$  2, TGF- $\beta$  3, TGF- $\beta$  5 und Knochen-morphogenen Proteinen (BMP) sind bekannt und in dem Übersichtsartikel von D.M. Kingsley, *The TGF- $\beta$  superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms, Genes and Development 8:133-146 (1994)* beschrieben.

Weitere Substanzen, die im Formkörper enthalten sein können, sind Aktivsubstanzen, welche die Knochenresorption hemmen, z.B. Bisphosphonate vom Typ Aredia®, Nitrate, z.B. Nitroglycerin, Impriflavon, Wirkstoffe, die an nukleare Rezeptoren binden, z.B. Östradiol, Enzymhemmer, welche Knochenmatrix-abbauende Enzyme blockieren, z.B. Kollagenase-Hemmstoffe, Stromelysin-Hemmstoffe, Cathepsin L, K-Hemmstoffe, Stoffe, welche die Osteoklastenfunktion hemmen, z.B. Carboanhydrase-Hemmstoffe oder Hemmstoffe der osteoklastischen Protonenpumpe, usw..

Weitere Aktivsubstanzen sind solche, die eine Wirksamkeit gegen Implantatopathogene (Parodontopathogene) besitzen, z.B. Antibiotika, Antikörper (mono-, polyklonale), Entzündungshemmstoffe, Prostaglandinhemmer, Wirkstoffe mit immunsuppressiver Wirkung, z.B. (bio-)synthetische Immunsuppressiva, Wirkstoffe mit revaskularisationsfördernder Wirkung, z.B. gefässbildende Substanzen, durchblutungsfördernde Wirkstoffe, oder Analgetika.

Der zu verabreichende Wirkstoff oder Kombinationen davon können abhängig vom Wirkstoff und der zu erzeugenden Freisetzungskinetik direkt in die Faser eingearbeitet, auf die Fasern beschichtet, während der Herstellung des Formkörpers in die offene Porosität integriert oder nach der Herstellung des Formkörpers beispielsweise mittels herkömmlicher ärztlicher Injektionsinstrumente eingebracht werden.

Der Formkörper, insbesondere das Implantat, kann ausserdem plastisches Material mit mineralischen Bestandteilen auf der Basis von Calcium und Phosphat enthalten. Plastische Materialien mit mineralischen Bestandteilen auf der Basis von Calcium

und Phosphat (CPHC: Calcium Phosphate Hydraulic Cements) sind durch Kombinieren von teilweise neutralisierten Phosphatmineralien und Calciumsalzen nach dem in der Europäischen Patentanmeldung 416 761 beschriebenen Verfahren erhältlich. Geeignete Phosphatmineralien sind beispielsweise  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  [MCPM],  $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  [DCPD: Brushit],  $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$  [CDHA: Calcium-Deficient Hydroxyapatite],  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  [ $\alpha$ - oder  $\beta$ -Tricalciumphosphat: TCP],  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$  [OHAP: Hydroxyapatit],  $\text{Ca}_{28}(\text{PO}_4)_{15}(\text{CO}_3)_3(\text{OH})_5$  [CHAP: Carbonated Hydroxyapatite],  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  [CPP: Calcium Pyrophosphat],  $\text{CaSO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  [CSH: "Plaster of Paris"],  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  [CSD: Gips],  $\text{CaCO}_3$  [CC: Calcit] oder Mischungen davon.

Bevorzugt ist ein plastisches Material mit mineralischen Bestandteilen auf der Basis von Calcium und Phosphat mit folgenden Mengenanteilen: 60% - 80%  $\beta$ -TCP, 40% - 20% MCPM, wässriger Lösung enthaltend  $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$  und  $\text{SO}_4^{2-}$  Ionen, sowie Additiven vom Typ Celluloseether, z.B. HPMC (0,5% - 1,0%) oder Polysaccharide.

Formkörper sind zum Einsetzen in einen Raum mit vorgegebenem Ausmass und zum Ausfüllen desselben bestimmt. Bevorzugt sind individuell exakt angepasste Formkörper, sogenannte Implantate, welche bei Hartgewebeverlust infolge von Knochenresektion oder bei Zahnextraktion an die vorgesehene Stelle gesetzt werden.

#### Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung

Beispiel 1: Herstellung von offenporigen Formkörpern unter Verwendung von Fasern mit einem Durchmesser von 350-400  $\mu\text{m}$

##### a) Herstellung von Fasern

Poly(D,L-Lactid-co-Glycolid) (RG858, Boehringer Ingelheim, D) wird in Pulverform in einen Mini-Extruder CS 194A der Firma Custom Scientific Instruments, USA, gegeben, mit einer Rotortemperatur von 145°C geschmolzen und durch eine runde, mit einer Temperatur von 160°C beheizte Düse mit dem Durchmesser 3 mm gedrückt. Das so extrudierte Polymer wird mit einer Geschwindigkeit von 1.5 m/min. durch eine Faseraufspulvorrichtung (Custom Scientific Instruments, CSI-194T) von der Düse abgezogen. Durch die Differenz in der Austrittsgeschwindigkeit von 0.02 m/min. des

Polymers aus der Düse und der Aufspulgeschwindigkeit von 1.5 m/min. auf eine Rolle mit einem Durchmesser von 26 mm bildet sich auf der Strecke zwischen der Düse und der Rolle eine Faser mit einem Durchmesser von ca. 350 - 400  $\mu\text{m}$  aus.

b) Herstellung eines Formkörpers

Die Fasern werden auf eine Länge von ca. 5 mm geschnitten und ca. 0.7 gr. davon in einen oben offenen Behälter aus Aluminium mit den Dimensionen 16 x 16 x 10 mm gegeben. Anschliessend wird die Faserfüllung mit einem Stempel unter Handkraft etwas komprimiert.

Der Behälter wird dann in eine auf 21°C temperierte Hochdruckkammer (Critical Point Drying Apparatus E3100, Polaron Equipment Ltd, GB) mit einem Volumen von 260  $\text{cm}^3$  gestellt. Die Kammer wird mit  $\text{CO}_2$  während ca. 15 Sekunden gefüllt, bis ein Druck von 62 bar erreicht wird. Dies entspricht einem Druckanstieg von ca. 4 bar/sec. Nach einer Periode von 45 Sekunden mit einem konstanten Druck von 62 bar wird der Druck durch Öffnen des Auslassventiles auf den Umgebungsdruck reduziert. Die Druckreduktion dauert ca. 20 Sekunden, was einer Reduktionsrate von ca. 3 bar/sec. entspricht.

Unmittelbar nach Erreichen des Umgebungsdruckes wird die Kammer geöffnet und der Aluminiumbehälter aus der Kammer entnommen. Nach ca. 30 Sekunden, in welchen noch im Polymer gelöstes  $\text{CO}_2$  entweicht und dadurch die Konsistenz des Formkörper härter wird, wird der Formkörper dem Behälter entnommen. Der so hergestellte Formkörper weist eine Porosität von 78% und eine Dichte von 0.28  $\text{g/cm}^3$  auf. Der Durchmesser eines des überwiegenden Anteiles der geschlossenen Poren in den Fasern beträgt ca. 10 - 50  $\mu\text{m}$  und derjenige der offenen Poren ca. 200 - 2000  $\mu\text{m}$ .

Beispiel 2: Herstellung von offenporigen Formkörpern unter Verwendung von Fasern mit einem Durchmesser von 50 - 100  $\mu\text{m}$  und unterschiedlicher Porosität

a) Es werden Fasern gemäss Beispiel 1a, hergestellt, wobei die Aufspulgeschwindigkeit ca. 70 m/min. beträgt. Der resultierende Durchmesser der Fasern beträgt 50 - 100  $\mu\text{m}$ . Diese werden dann gemäss Beispiel 1b weiterbehandelt, wobei der Druckanstieg 5 bar/sec. bis zu einem Maximaldruck von 50 bar beträgt, welcher anschlies-

send während 10 sec. gehalten wird und dann mit einer Rate von 3.3 bar/sec. wieder auf den Umgebungsdruck reduziert wird.

Die so erreichte Porosität beträgt ca. 88 %. Die Dichte der Formkörpers beträgt ca.  $0.16 \text{ g/cm}^3$ . Die Grösse der offenen Poren ist im Bereich von 20 - 2000  $\mu\text{m}$  während der Durchmesser eines Grossteiles der geschlossenen Poren in den Fasern 10 - 50  $\mu\text{m}$  beträgt.

b) Es wird analog Beispiel 2a) ein Formkörper mit geringerer Porosität hergestellt. Unmittelbar nach der Entnahme des Behälters aus der Druckkammer wird mittels einem Stempel eine Kraft von ca. 100 N senkrecht auf die Oberfläche des Formkörpers gebracht, welcher dadurch in seinem noch weichen Zustand komprimiert wird. Nach ca. 30 Sekunden wird der Stempel entfernt und der nun harte Formkörper entnommen. Die Dimensionen des Formkörpers betragen  $16 \times 16 \times 5 \text{ mm}$ , die Dichte ist  $0.43 \text{ g/cm}^3$  und die Porosität beträgt ca. 66 %.

Formkörper mit geringerer Porosität lassen sich auch herstellen, indem bereits in der Druckkammer eine Kraft von 0.5 N durch ein Auflegen eines Metallgegenstandes vom 50 gr. auf die sich im Behälter befindlichen Polymerfasern gebracht wird. Das Gewichtsstück wird mittels einem Klebband fixiert. Der so hergestellte Formkörper weist eine Dichte von  $0.48 \text{ g/cm}^3$  und eine Porosität von ca. 63 % auf.

Beispiel 3: Herstellung von offenporigen Formkörpern welche Zusatzstoffe enthalten

a) Es wird analog Beispiel 2b ein Formkörper hergestellt, der biologisch aktive Substanzen enthält. Die Fasern werden vor dem Befüllen des Behälters mit einer, eine feinfasrige, watteartige Konsistenz aufweisende, Proteinmasse gemischt. Die Proteinmasse wird nach der Methode von *Schlagenhauf, U., Mensenchymale Zellen der humanen Zahnpulpa, Beobachtungen und Experimente an einem Zellkulturmodell, Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Zahnärztliche Mund- und Kieferheilkunde der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 1992, pp. 84-93* gewonnen. Der Anteil der Proteine an der Gesamtmasse des Formkörpers beträgt ca. 10 Gewichtsprozent. Die Mischung wird analog Beispiel 2 in den Behälter gegeben, mit Handkraft komprimiert und der  $\text{CO}_2$ -Druckbehandlung ausgesetzt.

b) Es wird analog zum Beispiel 2 ein Formkörper hergestellt, der Calciumphosphat enthält. Fasern werden gemäss Beispiel 1a) hergestellt, wobei die Fasern unmittelbar nach dem Austritt aus der Düse in ihrem noch viskosen und klebrigen Zustand durch einen Behälter gezogen werden, welcher Partikel aus  $\beta$ -Tricalciumphosphat (Fluka, tri-calcium phosphate, microselect, Produkt-Nr. 21221) enthält. Dazu wird die Faser durch ein kleines Loch von 2 mm Durchmesser in den geschlossenen Behälter mit einem Volumen von  $125 \text{ cm}^3$  und auf der anderen Seite durch ein analoges Loch wieder aus dem Behälter geführt. Die Partikel bleiben auf der Oberfläche der Fasern kleben. Der Anteil der Calciumphosphatpartikel an der Gesamtmasse beträgt ca. 5%. Aus den so hergestellten Fasern wird dann analog zum Beispiel 1b) ein Formkörper hergestellt.

#### Beispiel 4: Herstellung von offenporigen Formkörpern aus Poly(D,L-lactid)

Es wird ein Formkörper gemäss Beispiel 2b) hergestellt. Dabei werden jedoch die Fasern aus dem Polymer Poly(D,L-lactid) (R207, Boehringer Ingelheim, D) gemäss Beispiel 1a) hergestellt. Zur Herstellung der Fasern wird eine Rotortemperatur von  $130^\circ\text{C}$  und eine Düsentemperatur von  $135^\circ\text{C}$  verwendet. Die Aufspulgeschwindigkeit beträgt  $70 \text{ m/min}$ . Der mit diesen Fasern mit einem Durchmesser von  $50 - 100 \mu\text{m}$  hergestellte Formkörper weist ebenfalls die im Beispiel 2b) dargestellten Eigenschaften auf.

#### Beispiel 5: Herstellung eines offenporigen Formkörpers zur passgenauen Füllung eines knöchernen Defektes

Zuerst wird eine Negativform hergestellt, deren Kavität der Geometrie des herzustellenden Implantates entspricht. In diesem Beispiel wird dazu die Diaphyse des Beines eines jungen Huhnes verwendet. Die Diaphyse wird in eine sich in einem viereckigen Behälter befindlichen, noch nicht ausgehärtete Abformmasse aus Polysiloxan (Colène President Putty, CH) gedrückt. Die weiche Masse wird an den Knochen angedrückt um eventuelle Hinterschneidungen abzuformen. Nach dem Aushärten der Masse nach ca. 60 sec. wird das Knochenstück aus der Masse entfernt. In unserem Fall wird wegen den vorhandenen Hinterschneidungen die Masse aus dem Behälter entnommen und entzweigeschnitten. Die zwei Teile der Masse werden danach wieder zusammengefügt und erneut in den Behälter eingesetzt.

Fasern aus Poly-(D,L-Lactid-co-Glycolid) mit einem Durchmesser von 350 - 400  $\mu\text{m}$  werden gemäss Beispiel 1 hergestellt, auf eine Länge von ca. 5 mm geschnitten und in die in der Masse sich befindliche Kavität gegeben. Dabei wird durch Stopfen mit einem Stab darauf geachtet, dass sich eine möglichst dichte Packung ergibt. Der Behälter wird nun in die auf 21°C temperierte Druckkammer gegeben und diese mit einer Rate von 4 bar/sec. bis zu einem Druck von 63 bar mit  $\text{CO}_2$  gefüllt. Nach 180 sec. mit konstantem Druck wird der Druck mit einer Rate von 3 bar/sec. wieder auf Umgebungsdruck reduziert. Danach wird der Behälter der Kammer entnommen und der Formkörper aus der Abformmasse entnommen. Der so entstandene Formkörper ist eine passgenaue Abformung des Originals und weist eine offene Porosität von 75 % auf.

**Ansprüche**

1. Biodegradierbarer, poröser Formkörper gekennzeichnet durch eine statistische Anordnung miteinander verbundener, offener Makroporen, welche in einen Verbund von geformten Polymerteilchen eingebettet sind, die geschlossene Poren enthalten.
2. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die geformten Polymerteilchen im Verbund eine Filament- oder Faserstruktur aufweisen.
3. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Abstand des überwiegenden Anteils der Polymerteilchen 50 - 1000  $\mu\text{m}$  beträgt.
4. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der überwiegende Anteil der geformten Polymerteilchen eine "Aspect Ratio" grösser als 2 aufweist.
5. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die geringere Ausdehnung des überwiegenden Anteils der Polymerteilchen 10 - 400  $\mu\text{m}$  beträgt.
6. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der überwiegende Anteil der geschlossenen Poren in den Polymerteilchen einen mittleren Durchmesser von 10 - 150  $\mu\text{m}$  aufweist.
7. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die geformten Polymerteilchen aus aliphatischen Polyestern aus der Gruppe Polylactat, Polyglycolid, deren Copolymeren und Mischung davon bestehen.
8. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Makroporen Materialien mit mineralischen Bestandteilen auf der Basis von Calcium und Phosphat oder biologisch aktive Substanzen enthalten.
9. Biodegradierbarer Formkörper gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die geformten Polymerteilchen Materialien mit mineralischen Bestandteilen auf der Basis von Calcium und Phosphat oder biologisch aktive Substanzen enthalten.
10. Verfahren zur Herstellung eines biodegradierbaren Formkörpers gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man geformte Polymerteilchen unter

Druck bei unterkritischen Bedingungen in einem inerten, gasförmigen Lösungsmittel partiell löst, miteinander verbindet, das Lösungsmittel expandiert, entfernt und den erhältlichen porösen Verbund von geformten Polymerteilchen in eine geeignete Form bringt.

11. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die Polymerteilchen durch Zerkleinern von Polymerfasern oder -filamenten formt.
12. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die geformten Polymerteilchen unter Druck bei unterkritischen Bedingungen in Kohlendioxid partiell löst.
13. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man in die Makroporen des biodegradierbaren Formkörpers Materialien enthaltend mineralische Bestandteile auf der Basis von Calcium und Phosphat und/oder biologisch aktive Substanzen einbringt.
14. Verfahren gemäss Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die Polymerteilchen unter Einschluss von Materialien enthaltend mineralische Bestandteile auf der Basis von Calcium und Phosphat und/oder biologisch aktive Substanzen formt.
15. Biodegradierbarer Formkörper hergestellt nach dem Verfahren gemäss Anspruch 10.
16. Verwendung eines biodegradierbaren Formkörpers gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von medizinischen Implantaten, Implantatbestandteilen oder Abgabesystemen für biologisch aktives Material.



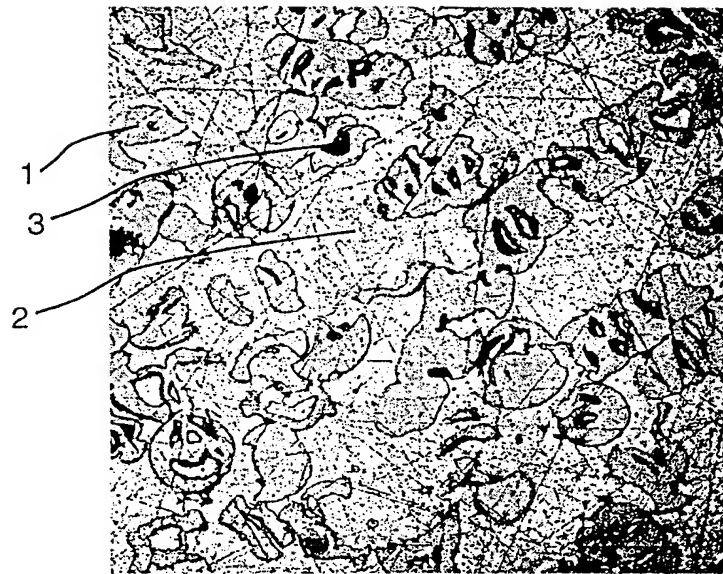


Fig. 1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 00/00095

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/56 A61L31/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MOONEY D J ET AL: "Novel approach to fabricate porous sponges of poly(d,l-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents" BIOMATERIALS,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, vol. 17, no. 14, 1 July 1996 (1996-07-01), pages 1417-1422, XP004032715 ISSN: 0142-9612 cited in the application abstract page 1418, left-hand column, paragraph 2 -right-hand column, paragraph 4 page 1419, left-hand column, paragraph 2 -page 1420, left-hand column, paragraph 1</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1,2,5-16



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 May 2000

Date of mailing of the international search report

30/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menidjel, R

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 00/00095

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 91 09079 A (ERBA CARLO SPA) 27 June 1991 (1991-06-27)	1,3, 7-10, 12-16
Y	page 1, line 19 -page 2, line 30 page 3, line 11 - line 25 page 6, line 7 - line 24 page 10, line 18 - line 24 ----	1-9
Y	W0 95 23181 A (QVINTUS LEINO PIA ;VALTION TEKNILLINEN (FI); AALTONEN OLLI (FI)) 31 August 1995 (1995-08-31) abstract page 2, line 6 - line 30 examples 1,7 ----	1-9
X	THOMSON R C ET AL: "Hydroxyapatite fiber reinforced poly(alpha-hydroxy ester) foams for bone regeneration" BIOMATERIALS,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, vol. 19, no. 21, November 1998 (1998-11), pages 1935-1943, XP004161468 ISSN: 0142-9612 abstract page 1940, right-hand column, paragraph 1 -page 1941, left-hand column, paragraph 2 -----	1-4,6-9, 16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 00/00095

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9109079 A	27-06-1991	DE 69018456 D DE 69018456 T EP 0464163 A JP 4505775 T	11-05-1995 07-12-1995 08-01-1992 08-10-1992
WO 9523181 A	31-08-1995	FI 940876 A	26-08-1995

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00095

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61L27/56 A61L31/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>MOONEY D J ET AL: "Novel approach to fabricate porous sponges of poly(d,l-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents" BIOMATERIALS,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, Bd. 17, Nr. 14, 1. Juli 1996 (1996-07-01), Seiten 1417-1422, XP004032715 ISSN: 0142-9612</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Seite 1418, linke Spalte, Absatz 2 -rechte Spalte, Absatz 4</p> <p>Seite 1419, linke Spalte, Absatz 2 -Seite 1420, linke Spalte, Absatz 1</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1,2,5-16

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Mai 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menidjel, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 91 09079 A (ERBA CARLO SPA) 27. Juni 1991 (1991-06-27)	1,3, 7-10, 12-16
Y	Seite 1, Zeile 19 -Seite 2, Zeile 30 Seite 3, Zeile 11 - Zeile 25 Seite 6, Zeile 7 - Zeile 24 Seite 10, Zeile 18 - Zeile 24 ----	1-9
Y	WO 95 23181 A (QVINTUS LEINO PIA ;VALTION TEKNILLINEN (FI); AALTONEN OLLI (FI)) 31. August 1995 (1995-08-31) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 6 - Zeile 30 Beispiele 1,7 ----	1-9
X	THOMSON R C ET AL: "Hydroxyapatite fiber reinforced poly(alpha-hydroxy ester) foams for bone regeneration" BIOMATERIALS,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, Bd. 19, Nr. 21, November 1998 (1998-11), Seiten 1935-1943, XP004161468 ISSN: 0142-9612 Zusammenfassung Seite 1940, rechte Spalte, Absatz 1 -Seite 1941, linke Spalte, Absatz 2 -----	1-4,6-9, 16

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00095

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
W0 9109079	A	27-06-1991	DE	69018456 D	11-05-1995
			DE	69018456 T	07-12-1995
			EP	0464163 A	08-01-1992
			JP	4505775 T	08-10-1992
<hr/>					
W0 9523181	A	31-08-1995	FI	940876 A	26-08-1995
<hr/>					

DERWENT- ACC- NO: 2000- 572046

DERWENT- WEEK: 200063

COPYRIGHT 2008 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Biodegradable polymeric shaped article has structure of open and closed pores allowing tissue ingrowth, useful in medicinal implants and/or for drug release

INVENTOR: MASPERO F; RUFFIEUX K ; WINTERMANTEL E

PATENT- ASSIGNEE: DEGRADABLE SOLUTIONS AG[DEGRN]

PRIORITY- DATA: 1999CH- 000346 (February 25, 1999)

PATENT- FAMILY:

PUB- NO	PUB- DATE	LANGUAGE
WO 0050104 A1	August 31, 2000	DE
AU 200025314 A	September 14, 2000	EN

DESIGNATED- STATES: AE AT AU BA BB BG BR CA CH CN CU CZ  
DE DK EE ES FI GB GE HR HU ID IL IN  
IS JP KP KR LC LK LR LT LU LV MG MK  
MN MX NO NZ PL PT RO SE SG SI SK SL  
TR TT UA US UZ VN YU ZA AT BE CH CY  
DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR I E I T  
KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL SZ  
TZ UG ZW

APPLICATION- DATA:

PUB- NO	APPL- DESCRIPTOR	APPL- NO	APPL- DATE
WO2000050104A1	N/A	2000WO- CH00095	February 22, 2000
AU 200025314A	Based on	2000AU- 025314	February 22, 2000



## INT- CL- CURRENT:

TYPE	IPC DATE
CIPS	A61L27/56 20060101
CIPS	A61L31/14 20060101

ABSTRACTED- PUB- NO: WO 0050104 A1

## BASIC- ABSTRACT:

NOVELTY - A biodegradable, porous shaped article has randomly distributed, interlinked, open macropores, which are embedded in a combination of shaped polymer particles containing closed pores.

DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is included for the preparation of the articles.

USE - Use of the articles is claimed for the production of medicinal implants, implant components or release systems for biologically active materials. Typically the articles are used for filling bone defects, and contain growth factors to promote cell division and new bone growth. Other active agents which may be released include bone resorption inhibitors, antibiotics, antibodies, antiinflammatories, prostaglandin inhibitors, immunosuppressants, revascularization promoters, blood flow promoters or analgesics.

ADVANTAGE - The structure of the articles allows (or even stimulates) ingrowth of tissue, so that tissue regeneration can take place. The articles can be prepared without use of toxic solvents or temperatures above room temperature.

## EQUIVALENT- ABSTRACTS:

## POLYMERS

Preferred Composition: The shaped polymer particles in combination form a filament or fiber structure. The majority of the particles have a separation of 50- 1000  $\mu\text{m}$ , an aspect ratio of more than 2 and a minimum spread of 10- 400  $\mu\text{m}$ , and contain closed pores of average diameter 10- 150  $\mu\text{m}$ . The particles are of aliphatic



polyesters selected from polylactate, polyglycolide and their copolymers and mixtures. The macroporous material and/or the particles may contain calcium- and phosphate-based minerals or biologically active agents.

Preparation: Claimed preparation of the articles involves partially dissolving shaped polymer particles under pressure in a gaseous solvent under sub-critical conditions, binding the particles together, expanding and removing the solvent and shaping the obtained porous combination of particles into the required form. Preferably the polymer particles are obtained by comminution of polymeric fibers or filaments; and the solvent is carbon dioxide. The macropores may contain calcium- and phosphate-based minerals or biologically active agents; or such materials may be included in the polymer particles.

Poly- (D,L-lactide-co-glycolide) was extruded to give 350-400  $\mu\text{m}$  fibers, which were cut into 5 mm lengths. The product (0.7 g) was placed in a 16 x 16 x 10 mm open aluminum container, then compressed with a manual punch and placed in a 260  $\text{cm}^3$  high pressure chamber at 21 degrees C. The chamber was filled with carbon dioxide over 45 seconds, giving a pressure of 62 bars. After 45 seconds at a constant pressure of 62 bars the pressure was reduced to ambient over 20 seconds and the container was removed from the chamber. After 30 seconds (during which time the  $\text{CO}_2$  still dissolved in the polymer escaped and the consistency of the article became harder) the article was removed from the container. The product had a porosity of 78 % and a density of 0.28  $\text{g}/\text{cm}^3$ . The diameter of the majority of the closed pores in the fibers was 10-50  $\mu\text{m}$  and that of the open pores was 200-2000  $\mu\text{m}$ .

TITLE-TERMS: BIODEGRADABLE POLYMERISE SHAPE ARTICLE  
STRUCTURE OPEN CLOSE PORE ALLOW TISSUE  
INGROWTH USEFUL MEDICINE IMPLANT DRUG  
RELEASE

DERWENT-CLASS: A23 A96 B07 D22 P34

CPI-CODES: A05-E02; A09-A07; A11-B06D; A12-S04A3;  
A12-V01; A12-V02; B04-C03D; B04-H06; B05-  
A01B; B05-B02A3; B11-C04A; B14-N01; D09-  
C01D;



CHEMICAL- CODES: Chemical Indexing M1 \*01\* Fragmentation Code  
H4 H401 H481 H8 J0 J011 J1 J171 M280  
M312 M321 M331 M340 M342 M349 M381  
M391 M416 M423 M424 M431 M510 M520  
M530 M540 M620 M740 M782 N103 P714  
Q110 Q130 Q262 Specific Compounds RA01KR  
Registry Numbers 104427

Chemical Indexing M1 \*02\* Fragmentation Code  
H4 H401 H481 H8 J0 J011 J1 J171 M280  
M311 M321 M342 M349 M381 M391 M416  
M423 M424 M431 M620 M740 M782 N103  
P714 Q110 Q130 Q262 Specific Compounds  
RA01KS Registry Numbers 104413

Chemical Indexing M1 \*03\* Fragmentation Code  
M423 M424 M431 M740 M782 N103 P714  
Q110 Q130 Q262 Specific Compounds RA00H3  
Registry Numbers 184616

Chemical Indexing M2 \*04\* Fragmentation Code  
A220 C730 M411 M424 M431 M740 M782  
N103 P714 Q110 Q130 Q262 Specific  
Compounds RA014O Registry Numbers 89847

Chemical Indexing M2 \*05\* Fragmentation Code  
B115 B215 B701 B713 B720 B815 B831 C101  
C108 C720 C730 C800 C802 C803 C804 C805  
C807 M411 M417 M424 M431 M740 M782  
N103 P714 Q110 Q130 Q262 Specific  
Compounds R06108 Registry Numbers 130323

Chemical Indexing M6 \*06\* Fragmentation Code  
P714 Q110 Q130 Q262 R111 R220 R430



ENHANCED- POLYMER-INDEXING: Polymer Index [1.1] 018 ;  
 D10\*R; D63; G2108 D01 D11  
 D10 D50 D60 D83 F27 F26 F36  
 F35 R00009 7447; P0839\*R F41  
 D01 D63; S9999 S1070\*R;  
 S9999 S1456\*R; S9999  
 S1310\*R S1309; S9999 S1343  
 S1309; S9999 S1285\*R;  
 H0000;

Polymer Index [1.2] 018 ;  
 D10\*R; G2131 D01 D23 D22  
 D31 D46 D50 D84 F43 R17298  
 133659; P0839\*R F41 D01 D63;  
 S9999 S1070\*R; S9999  
 S1456\*R; S9999 S1310\*R  
 S1309; S9999 S1343 S1309;  
 S9999 S1285\*R; P0055; H0000;

Polymer Index [1.3] 018 ;  
 D10\*R; G4068 G2131 D01 D10  
 D11 D22 D23 D31 D46 D50 D76  
 D86 F43; G2131 D01 D23 D22  
 D31 D46 D50 D84 F43 R17298  
 133659; P0839\*R F41 D01 D63;  
 S9999 S1070\*R; S9999  
 S1456\*R; S9999 S1310\*R  
 S1309; S9999 S1343 S1309;  
 S9999 S1285\*R; P0055; P0055;  
 H0022 H0011;

Polymer Index [1.4] 018 ;  
 ND04; B9999 B3021 B3010;  
 B9999 B5221 B4740; N9999  
 N6086; N9999 N6860 N6655;  
 N9999 N5970\*R; Q9999 Q8048  
 Q7987; Q9999 Q8037 Q7987;  
 B9999 B4488 B4466; K9370;  
 N9999 N6962\*R; K9745\*R;  
 N9999 N6586\*R; N9999  
 N6600; N9999 N5889\*R;



N9999 N5721\*R;

Polymer Index [1.5] 018 ; F53  
Ca 2A; A999 A748;

Polymer Index [1.6] 018 ;  
G2335 D00 F20 C\* 4A O\* 6A  
R01066 255; A999 A395;

SECONDARY- ACC NO:

CPI Secondary Accession Numbers: 2000- 170523

Non- CPI Secondary Accession Numbers: 2000- 423203